

**DIE EMPFINDLICHKEITSLAGE PATHOGENER
KEIME DES UROGENITALTRAKTES IN DER
UROLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

(Ein Überblick über die Jahre 1968 – 1972)

Franz-Josef Falkner von Sonnenburg

1974

Druck- und Verlagsanstalt

Werner Blasaditsch · 89 Augsburg · Theodor-Heuß-Platz 3 · Telefon (0821) 51 85 63

Printed in Germany

AUS DER UROLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. E. Schmiedt

DIE EMPFINDLICHKEITSLAGE PATHOGENER
KEIME DES UROGENITALTRAKTES IN DER
UROLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(Ein Überblick über die Jahre 1968 - 1972)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Franz-Josef Falkner von Sonnenburg
aus München

München 1974



Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Berichterstatter: Priv.Doiz.Dr.med.A.Hofstetter

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.E.Schmiedt

Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17. 12. 1974

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
A. Einleitung und Problemstellung	1
B. Harninfektion (Literaturübersicht)	3
1. Pathogenese	3
2. Epidemiologie	6
3. Resistenzprobleme und Hospitalismus in der Urologie	7
4. Die Resistenzentwicklung	9
C. Eigene Untersuchungen	12
1. Material	12
2. Methode	14
a) Voruntersuchung	14
b) Datenerfassung	16
c) Auswertung	18
d) Datenvergleich	19
3. Ergebnis	20
a) Empfindlichkeit und Infektionsart	20
b) Empfindlichkeit bei Mono- und Mischinfektionen	22
c) Empfindlichkeit urologischer Keime von Männern und Frauen	23
d) Empfindlichkeitsänderung während der Jahre 1968 bis 1972	24
D. Diskussion	28
E. Zusammenfassung	39
F. Literaturverzeichnis	41
G. Danksagung	52
H. Lebenslauf	53

A. Einleitung und Problemstellung

Die unspezifische Entzündung der Harnwege zählt zu den häufigsten urologischen Krankheitsbildern (2). In der Skala der Infektionshäufigkeit steht das Urogenitalsystem nach den Atemwegen beim Erwachsenen an zweiter (12), bei Kindern an vierter Stelle (36). Dabei stellt die Zunahme der therapieresistenten Harninfektion ein ernstes Problem dar, was sich schon in der Vielzahl der Veröffentlichungen zeigt. Vielfach wird davon gesprochen, daß man sich wieder der "vorantibiotischen Zeit" nähere (16). WEISSBACH und andere Untersucher sehen es als wichtige Aufgabe an, die an Kliniken bestehenden Infektions- und Resistenzverhältnisse immer wieder zu analysieren (66). Nur dadurch könne der ständige Kampf zwischen Antibiotika und Resistenzentwicklung der pathogenen Keime, der immer mehr zu einem toten Rennen wird, zu Gunsten des Kranken entschieden werden.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden:

1. Unterscheidet sich die Empfindlichkeitslage

pathogener Keime nach den Infektionsmodi: Spontaninfektion, Iatrogene Infektion, Wechselinfektion?

2. Gibt es Unterschiede der in-vitro Empfindlichkeit

a) bei Mono- und Mischinfektionen?

b) bei Männern und Frauen?

3. War in den Jahren 1968 bis 1972 an der Urologischen Klinik der Universität München eine Änderung der Resistenzlage zu beobachten?

Dazu und für die parallel geführte Untersuchung von HUPFER (26) ÄNDERUNG DES KEIMSPEKTRUMS BEI HARNINFektionen IN DER UROLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN wurden sämtliche Krankengeschichten der Jahrgänge 1968 bis 1972 der Urologischen Klinik der Universität München (Direktor: Professor Dr. E. SCHMIEDT) ausgewertet. Dabei bediente man sich moderner elektronischer Datenverarbeitung. Die Ergebnisse wurden mit statistischen Methoden untersucht. Häufigkeitsunterschiede wurden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 1\%$ als signifikant, bei $1\% < p < 5\%$ als statistisch auffällig, bei $p > 5\%$ als nicht signifikant gewertet.

B. Die Harninfektion (Literaturübersicht)

1. Pathogenese

Die Aszension über das Hohlraumsystem ist die häufigste Ursache der unspezifischen Infektion des Urogenitaltrakts (13, 46). Diese, sich heute mehr und mehr durchsetzende Ansicht wird unterstützt durch die Modellversuche von WEYRAUCH und BASSET(67), die den Beweis erbrachten, daß bewegliche Bakterien in einer stagnierenden, stehenden Harnsäule aszendieren und sogar in einer langsam fließenden Flüssigkeit stromaufwärts wandern können.

Es ist bekannt, daß der distale Urethraabschnitt unter physiologischen Bedingungen von Keimen besiedelt ist. Viele davon sind auch Erreger von Harninfektionen (37). Hingegen sind beim Gesunden Nierenbecken, Harnleiter und Blase steril (6). Die gesunde Blase verfügt über einen natürlichen Abwehrmechanismus gegen die Aszension pathogener Keime. HINMANN (22) sieht den dominierenden Faktor im "wash out" durch die regelmäßige und komplette Entleerung. Unterstützt wird dieser rein mechanische Abwehrmechanismus

durch einen "intrinsic defense mechanism" der Blasen-schleimhaut. Dieser besteht aus submuköser Phagocytose und Antikörperbildung. Das physiologische Gleichgewicht zwischen Erregervermehrung im distalen Harnweg und Abwehrmechanismen kann durchbrochen werden:

- a) durch angeborene oder erworbene, morphologische oder funktionelle Veränderungen der ableitenden Harnwege, die ein Abflußhindernis darstellen (25). Es kommt zur sekundären, obstruktiven Harninfektion.
- b) Der "intrinsic defense mechanism" kann durch eine Grundkrankheit wie Diabetes mellitus, harnsaure Diathese und Elektrolytstörungen geschwächt werden. So hat z. B. OTTO (42) nachgewiesen, daß bei Diabetes mellitus eine Harninfektion signifikant häufiger auftritt, als bei gesunden Vergleichsgruppen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch andere Autoren (41, 43, 64).
- c) Häufig ist in der Urologie leider auch die Verschleppung pathogener Keime in sonst sterile Abschnitte durch instrumentelle Eingriffe. Bereits 1928 wies W.W. SCOTT (56) auf dieses Problem hin. Seither haben sich eine Vielzahl von Autoren mit diesem

Thema beschäftigt (6,14,21,39,48). Die Angaben in der Literatur über die Häufigkeit von Infektionen nach instrumentellen Eingriffen schwanken zwischen 2 % und 70 % (54). Besonders hoch ist das Infektionsrisiko nach Einführung eines Blasenverweilkatheters. 95 % aller Patienten mit Dauerkatheter haben bereits nach 96 Stunden eine signifikante Bakteriurie (46). KASS und SCHNEIDERMAN (29) zeigten 1957, daß die Bakterien durch eine, zwischen dem Katheter und der Uretralwand liegende mukopurulente Membran in die Blase vordringen.

HIRSCH (23) hat nun nachgewiesen, daß eine Ausdehnung der Infektion auf die oberen Harnwege nicht zwangsläufig erfolgt. Trotzdem, Hauptkomplikation einer chronischen Harninfektion ist die Pyelonephritis. Es wird diskutiert, daß durch die Entzündung, durch anatomische Veränderungen oder durch neurologische Abnormität der physiologische Antirefluxmechanismus der uretero-vesikalen Verbindung geschädigt wird (24). Bei bis zu 20 % aller Autopsien wird eine Pyelonephritis vorgefunden, die vielfach asymptomatisch verläuft. Als prädisponierende Faktoren hierfür werden etwa zu

50 % Katheterungen und instrumentelle Untersuchungen verantwortlich gemacht (57).

2. Epidemiologie

Die Angaben in der Literatur über den Anteil einzelner Keimarten als pathogene Erreger von Harninfektionen schwanken stark. So betonen auch BAUERNFEIND und HAUPT (5) in ihrer umfangreichen bakteriologischen Untersuchung über Erregerspektren, daß Aussagen von Allgemeingültigkeit über die Erregerverteilung bei Harninfektionen nicht gemacht werden können.

Eine vergleichende Zusammenfassung aus 34 Publikationen über qualitativ-bakteriologische Urinanalysen stellte KIENITZ (30) zusammen und fand dabei für den urologischen Bereich folgende Verteilung: *Escherichia coli* 23 % bis 37 %, *Proteus* 7 % bis 26 %, *Pseudomonas*-gruppe 2 % bis 11 % und *Klebsiella*-*Aerobakter*gruppe 1 % bis 15 %.

Ebenso schwankend sind die Zahlenangaben über die Häufigkeit der Mischinfektionen, die aus Mittelstrahlurin isoliert werden. Hier hat KIENITZ in seiner Literaturzusammenstellung Werte zwischen

10,4 % und 68 % vorgefunden.

In Frage gestellt werden diese Zahlenangaben durch Untersuchungen von MOZON und Mitarbeiter (38), REUTER und Mitarbeiter (49) sowie STAMEY und Mitarbeiter (60) und anderen Autoren (7), die bei ihren Untersuchungen - hier wurde Urin mittels Blasenpunktion gewonnen - höchstens einen Anteil von 5 % Mischinfektionen fanden. Besonders der höhere Anteil von Enterokokken bei Mischinfektionen, die in Mittelstrahlurin diagnostiziert wurden, wird stark bezweifelt (8, 61).

3. Resistenzprobleme und Hospitalismus in der Urologie

Die therapeutischen Schwierigkeiten bei der Behandlung bakteriologischer Infektionen des Urogenitalsystems konnten auch nach Einführung der Chemotherapeutika und Antibiotika in die konservative und operative Urologie nicht beseitigt werden, wenngleich die erfolgreichen Behandlungsmöglichkeiten erheblich vergrößert wurden. Der anfängliche Optimismus wurde inzwischen jedoch weitgehend gedämpft (1, 16).

Das vermehrte Auftreten von therapieresistenten

Infektionen bzw. die stete Zunahme der Erregersensistenzen gegenüber verschiedenen antibakteriellen Medikamenten brachte neue therapeutische Schwierigkeiten. Sie läßt sich nicht durch einen raschen Wechsel der laufend neu entwickelten und angebotenen antibiotischen und chemotherapeutischen Präparate aufhalten (34). Eine polypragmatische Antibiotikaaanwendung beschleunigt lediglich die Resistenzentwicklung, wodurch sich schwerer oder nicht mehr beherrschbare Sekundärinfektionen entwickeln. Es entstehen Therapielücken (17); d. h. man hat in diesen Fällen die vorantibiotische Ära erreicht. Am Beispiel des Staphylokokken-Hospitalismus in der Chirurgie ist auf diese Zusammenhänge schon frühzeitig hingewiesen worden (4).

Nach LIPSKY muß bei der Betrachtung der Resistenzlage unterschieden werden zwischen Infektionen, die spontan entstanden sind, und solchen, die im Krankenhaus erworben wurden (34). Solche Hospitalkeime zeigen eine viel ungünstigere Resistenzlage.

Nach HOFSTETTER und SCHMIEDT (55) verlassen etwa 1/3 der infektfrei in die Klinik aufgenommenen Patienten diese mit einer Harninfektion. Sie sehen die Ursachen

hierfür vor allem in der Dauerkatheterbehandlung. Dazu kommen wenig beachtete Infektionsquellen wie die Hände von Patienten, Pflegepersonal und Ärzten. Nach Untersuchungen von KANZ (27) leisten desweiteren der Keimverschleppung Haare, Schuhe und Kleidung des Pflegepersonals Vorschub. Es werden auch Verbandswagen und insbesondere Katheterwagen der Weiterverbreitung pathogener Erreger in der Klinik angeschuldigt.

4. Die Resistenzentwicklung

Es gibt nicht nur Bakterienarten, die aufgrund ihres besonderen Stoffwechsels gegen ein Antibiotikum primär resistent sind (Streptomyzintyp "one step mutation"), sondern auch solche, die erst nach mehr oder weniger langer Berührung mit dem Antibiotikum resistent geworden sind. Dabei handelt es sich wohl meist nicht um eine Resistenzentwicklung der gesamten Population des Stammes durch Mutation, sondern um die Auslese einiger, bereits anfangs vorhandener primär resistenter Erreger, die sich dann weiter ungehemmt vermehren können (Hospitalismus). Diese Erscheinung soll häufiger bei Anwendung von Antibiotika als bei Chemotherapeutika beobachtet worden sein (31). Bei chemisch verwandten

Antibiotika kann es zur Kreuzresistenz kommen (65). Hierunter versteht man, daß ein Bakterium, das eine Resistenz gegen ein Antibiotikum besitzt, gleichzeitig eine Resistenzsteigerung gegen ein anderes, verwandtes Antibiotikum entwickelt. Schließlich ist noch eine infektiöse Resistenz möglich, bei der sogenannte R-Faktoren ("resistance transfer factors") von Zelle zu Zelle übertragen werden. Auf diese Weise kann ein Bakterium gegen ein Antibiotikum, mit dem es noch nie in Berührung gekommen ist, resistent werden (32). Diese R-Faktoren sind nach ZISCHKA-KONORSA nicht einheitlich, möglicherweise bestehen sie aus einer Kombination zweier anfänglich unabhängiger Elemente. Es scheint Beziehungen zu Bakteriophagen zu geben. LEBEK (33) konnte in 95,4% bei 348 Coli-stämmen solche R-Faktoren nachweisen. Er wies ferner in Modellversuchen eine Übertragung auch außerhalb des menschlichen Körpers, z. B. im Staub von Krankenzimmern, nach. SMITH und ARMOUR (57) fanden R-Faktoren bei Erregern von Infektionen des Urogenitaltrakts in rund 60% bis 75 %. THIEL und SPÜHLER (62) beobachteten, daß Katheterungen die Bildung von Resistenzen gegen Chemotherapeutika fördern. Sie erklärten dies dadurch,

daß mit dem Katheter Keime mit R-Faktoren in die Harnblase eingebracht werden, hier zwar keine Infektion setzen, aber doch während ihres transistomischen Aufenthaltes im Organismus ihre R-Faktoren an die vorhandenen pathogenen Keime übertragen und diese so gegen Chemotherapeutika resistent machen. Deshalb sehen diese beiden Autoren die eigentliche Gefahr der Katheterung nicht in der Keimverschleppung, sondern in der Übertragung solcher R-Faktoren. Dies wurde durch Untersuchungen von ZISCHKA-KONORSA (68) unterstützt.

C. Eigene Untersuchungen

1. Material

Aufgabe war es in der vorliegenden Arbeit und in der dazu parallel geführten Untersuchung von HUPFER ÄNDERUNG DES KEIMSPEKTRUMS BEI HARNINFEKTIONEN IN DER UROLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN, sämtliche Harninfektionen der Jahre 1968 bis 1972 bei den stationären Patienten der Urologischen Klinik der Universität München zu erfassen. Dabei wurden 3.323 Krankengeschichten ausgewertet.

1.429 Patienten (43 %) zeigten im Laufe ihres Klinikaufenthaltes eine Harninfektion.

Zur Diagnostik wurde konzentrierter Morgenurin verwandt. Bei Frauen wurde dieser mit einem Katheter entnommen, bei Männern wurde eine Portion Mittelstrahlurin in einem sterilen Reagenzglas aufgefangen. 10 ml Urin wurden zentrifugiert (2.000 U/min. 5 min.) und ein Tropfen des Sediments bei 400-facher Vergrößerung mikroskopiert.

Die bakteriologischen Urinuntersuchungen wurden bis zum Beginn des Jahres 1971 im Labor der Dermatologischen Klinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med.

O. BRAUN-FALCO), ab dann im klinikeigenen Labor durchgeführt. Die Erregerart wurde durch eine Kultur ermittelt. Die quantitativen Bestimmungen (Erregerzahl/ ml Urin) erfolgten im Labor der Urologischen Klinik durch das Oberflächenausstrichverfahren, bzw. durch den Uricult-Test. Im Labor der Dermatologischen Klinik beschränkte man sich auf semiquantitative Aussagen. Begriffe wie viele, sehr viele, reichlich, massenhaft und zahlreich wurden als Bakteriurie gewertet, während man bei Angaben wie einige, wenige, selten, einzeln und mäßig auf nicht verwertbare Kontamination schloß.

Gleichzeitig enthielten die Befunde auch Antibiotogramme. Die Beurteilung der Empfindlichkeiten der isolierten Erreger gegen die getesteten Substanzen erfolgte nach dem Hemmhofverfahren. Dabei wurden die Durchmesser der Hemmhöfe wie folgt bewertet: Mehr als 18 mm = empfindlich (E); weniger als 14 mm = Resistent (R); 14 - 18 mm = schwachempfindlich (e). Da in der Urologie nach Möglichkeit nur solche Antibiotika und Chemotherapeutika zur Anwendung kommen sollten, deren Wirksamkeit durch Testung erwiesen ist (2), wurde nur unterschieden zwischen "empfindlich" (E) und

"nicht empfindlich" (e + R). Als Kriterien für das Vorliegen einer Harninfektion wurden angesehen: Erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, Fieberanstieg über 38°C , im Urinsediment mehr als 5 - 6 Leukozyten und 3 - 6 Erythrocyten, Zylinder, Bakterien. Gesichert wurde die Diagnose durch Urinkulturbefunde. Als "signifikante Bakteriurie" (28, 50) wurden Keimzahlen von über 10^5 pro ml Urin gewertet. Es lagen 1.832 positive Kulturbefunde und 12.160 Empfindlichkeitstestungen vor.

2. Methode

a) Voruntersuchung

Zur Bewältigung des umfangreichen Materials bot sich die elektronische Datenverarbeitung an. Da im Archiv der Urologischen Klinik weder ein direktes Terminal zu einer Datenverarbeitungsanlage vorhanden ist, noch aus kostentechnischen Gründen ein Lochkartenschreiber dort aufgestellt werden konnte, mußte ein Erhebungsbogen entwickelt werden, dessen Informationen leicht auf die allgemein üblichen Lochkarten übertragen werden konnten. Diese Lochkarten können nur eine beschränkte Anzahl von Informationen aufnehmen. Zunächst bestand

also die Aufgabe, aus der Fülle der Daten, die bei jeder Infektion anfielen, die auszuwählen, die dieser Untersuchung angemessen waren. Dazu wurde eine Voruntersuchung an 252 Krankengeschichten durchgeführt, die stichprobenmäßig, auf die Jahre 1968 bis 1972 gleichmäßig verteilt, herausgegriffen wurden.

Es ergab sich:

1. Von 252 stationären Patienten der Jahre 1968 bis 1972 hatten 96 (= 39,8 %) eine Harninfektion.
2. 51 Patienten (20,2 %) hatten bereits bei Klinikeintritt eine Harninfektion. 45 (17,8 %) Patienten infizierten sich erst im Laufe ihres Klinikaufenthaltes. 29 der 96 Patienten mit Harninfekt (30,2 %) hatten während ihres Krankenhausaufenthalts einen Keimwechsel.
3. Von den 125 in der Voruntersuchung erfaßten Infektionen handelte es sich um 100 Monoinfektionen, 22 Mischinfektionen mit 2 Keimen, 2 Mischinfektionen mit 3 Keimen und um eine Mischinfektion mit 4 Keimen.
4. Bei den 125 erfaßten Infektionen traten 154 Stämme auf. Diese schlüsseln sich wie folgt auf:
Proteus 72 (46,8 %), Coli 29 (18,8 %), Pseudomonas 15 (9,7 %), Enterokokken 12 (7,8 %), Klebsiella 9

(5,8 %), Staphylokokkus aureus 9 (5,8 %), Escherichia freundii 5 (3,3 %) und Restkeime 3 (1,9 %).

5. Durchgängig alle 5 Jahre und die meisten Keimarten wurden getestet mit:

Gentamycin, Nicene^R, Ampicillin, Chloramphenicol, Tetracyclin. Dazu kam in den Jahren 1970 und 1971 Bactrim^R.

6. Es deuteten sich Relationen zwischen der Häufigkeit von iatrogenen Infektionen und Wechselinfektionen je nach Aufenthaltsdauer und Anzahl der Eingriffe an.
7. Das Keimspektrum der Frauen unterschied sich von dem der Männer.

b) Datenerfassung

Aufgrund der Voruntersuchung war es sinnvoll folgende Daten zu erfassen:

1. Alter
2. Geschlecht
3. Aufenthaltsdauer (Erfasst durch Einlieferungs- und Entlassungsdatum)
4. Anzahl der urologischen Eingriffe.

Es wurden als urologische Eingriffe gewertet:

Transureterale Resektionen, Pyelo-bzw. Uretrolitho-

tomien, suprapubische Prostatektomien, Lithotripsien, Schlingenlegungen, Elektrokoagulationen, Ostiumschlitzungen, Zystoskopien, Uretersondierungen (16, 39, 54).

5. Infektionsbedingungen: Es wurde unterschieden zwischen

a) sogenannten Spontaninfektionen, wobei Harninfektionen bereits bei Klinikaufnahme vorhanden waren (10, 34)

b) sogenannten iatrogenen Infektionen; hier waren die Patienten sowohl klinisch als auch nach Urindianagnostik zunächst ohne Harninfektion und zogen sich diese erst im Laufe des Klinikaufenthalts zu (44)

c) Wechselinfektionen; während des Klinikaufenthalts ändert sich das Keimspektrum der Harninfektion.

6. Keimspektrum: Es wurden dabei Infektionen mit Proteus, Coli, Pseudomonas, Enterokokken, Klebsiella, Staphylokokkus aureus und Escherichia berücksichtigt. Aus der Voruntersuchung ergab sich, daß diese Keime ca. 98% der pathogenen Erreger ausmachten. Bei Mehrfachinfektionen genügte die Erfassung von höchstens 3 Keimen, da das Auftreten von mehr als 3 Keimen nach der Voruntersuchung lediglich in 0,7 % vorkam.

7. Empfindlichkeitstestungen: Die Stämme wurden auf folgende Medikamente getestet: Gentamycin, Nicene^R, Bactrim^R, Ampicillin, Chloramphenicol, Tetracyclin. Gleichzeitig mit der Datenerfassung wurden die Informationen so in Zahlen verschlüsselt, daß sie auf computergängige Lochkarten übertragen werden konnten. Für jede Harninfektion wurde ein eigener Erhebungsbogen angefertigt (Muster: siehe nebenstehende Abbildung). Die Personennummer und die Reproduktionsspalte war aus datentechnischen Gründen notwendig.

c) Auswertung

Nach Sichtung und Bearbeitung des gesamten Krankengutes nach o. a. Kriterien wurden ca. 35.000 Daten erfaßt. Die Ansprüche, die an ein elektronisches Datenverarbeitungssystem gestellt werden mußten, waren:

1. Schnelle Erlernbarkeit der Handhabung auch für einen EDV-Ungeübten.
2. Verknüpfung der Operanden in beliebiger Reihenfolge und Zahl nach den Regeln der Boole'schen Algebra.
3. Tabellarisches Sortieren von Zielinformationen (Sort-modus).
4. Eventuelle Erweiterungsmöglichkeiten der aufgebauten

-10a-

1. Personennummer

1	2	3	4

2. Geburtsdatum

5	6	7	8	9	10	11	12
				1			

3. Geschlecht

1 = männlich

2 = weiblich

13

4. Einlieferungsdatum

14	15	16	17	18	19

5. Entlassungsdatum

20	21	22	23	24	25

6. Zahl der Eingriffe

26

7. Art der Infektion

1 = Spontaninfektion

2 = iatrogene Infektion

3 = Wechselinfektion nach 1

4 = Wechselinfektion nach 2

27

8. Keimart

1 = Proteus

2 = Esch. coli

3 = Enterokokken

4 = Pseudomonas pyoc.

5 = Staph. aureus

6 = Klebsiella

7 = Esch. freundii

8 =

28

29

30

9. Resistenzlage

1 = resistent

2 = empfindlich

Amp Tet Chl Gen Nic Bac

31	32	33	34	35	36

1. Keim

37	38	39	40	41	42

2. Keim

43	44	45	46	47	48

3. Keim

80

10. Reproduktion der Personalangaben

Datenbank.

5. Datenschutz mußte aus Gründen der ärztlichen Geheimhaltungspflicht gewährleistet sein.

6. Dynamische Kürze, d. h. es sollte ein Rechenverfahren zur Anwendung kommen, das zur Lösung der Probleme möglichst geringe Rechenzeit benötigt (45).

Es wurde das für medizinische Anwendung erarbeitete Informationssystem ISIS (Index - Sequentielles - Informations - System) verwandt.

d) Datenvergleich

Die o. beschriebene Auswertung ergab 750 verschiedene, sinnvolle Diagramme, deren Aussagekraft statistisch überprüft werden mußte. Die Signifikanzberechnungen wurden nach dem "zweiseitigen exakten Fischertest" durchgeführt, da bei der oft sehr unterschiedlichen Fallzahl, die verglichen werden mußte, der χ^2 -Test auch nach Yates korrigiert, als nicht genügend erschien (11, 20). Tendenzangaben wurden mit dem Trendtest von COX und STUART überprüft (9). Mit dem Computer errechnet wurde dies unter Anwendung der Fortran - (Formular TRANslating system) Maschinensprache.

3. Ergebnisse

a) Empfindlichkeit und Infektionsart:

Es traten im Laufe der Jahre 1968 bis 1972 2.314 Keime bei stationären Patienten der Urologischen Klinik der Universität München auf. Hiervon waren 811 Patienten bereits bei Klinikeintritt mit 1.022 Stämmen infiziert. (sogenannte Spontaninfektion), 618 Patienten zogen sich den Harninfekt während des Klinikaufenthaltes zu (818 Stämme), 403 Patienten hatten einen Keimwechsel (474 Stämme). Bei Spontaninfektionen erwies sich Nicene^R als das "in-vitro" wirksamste Medikament. Von 965 getesteten Stämmen waren 679 empfindlich (81,2 %). Es folgte Gentamycin mit 73,5 %.

Eine Mittelgruppe bildeten Bactrim^R und Ampicillin. Auf sie reagierten 41,3 % bzw. 36,9 % aller Stämme als "empfindlich". Die schlechtesten Ergebnisse bei den "in-vitro" Testungen fanden sich bei Chloramphenicol (27,5 %) und Tetracyclin (22,7 %). (Siehe Tab. 1, Abb. 1)

Tab. 1: Wirksamkeit der getesteten Antibiotika und Chemotherapeutika bei den Infektionsbedingungen Spontaninfektion, iatrogene Infektion und Wechselinfektion ohne Aufschlüsselung nach Keimarten.

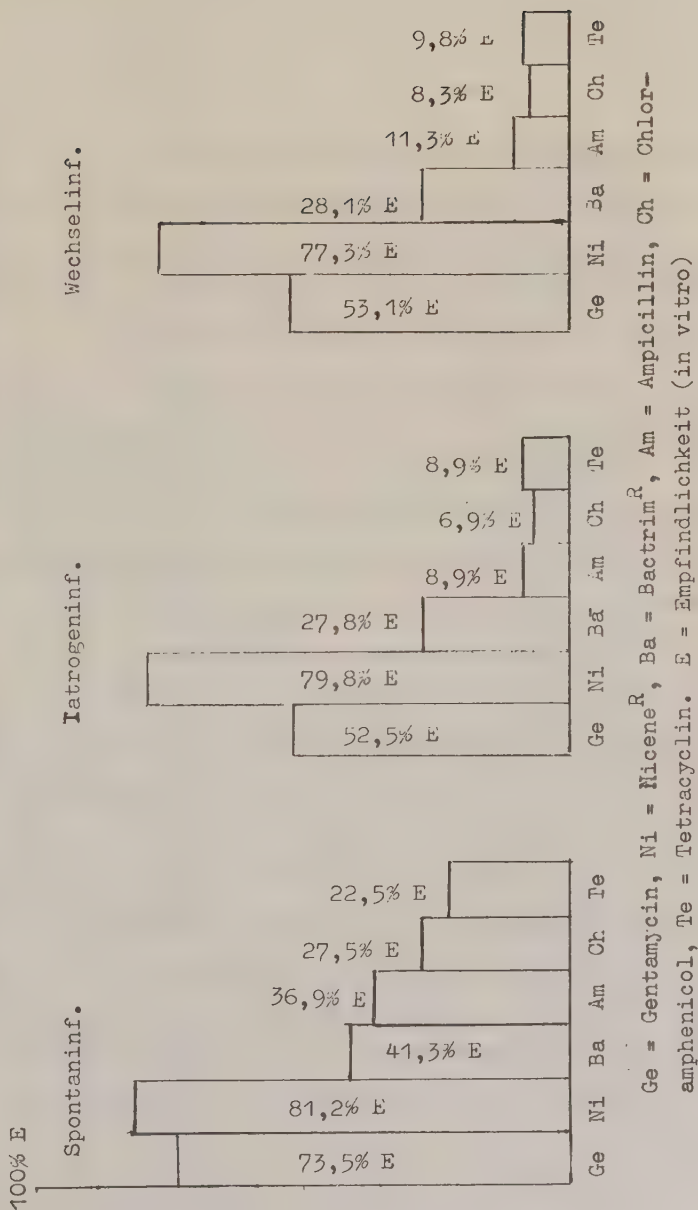
Spontaninf. Iatrogeninf. Wechselinf.

Medikament	T	E	E%	T	E	E%	T	E	E%	U ₁	U ₂
Gentamycin	965	707	73,5%	772	405	52,5%	452	240	53,1%	s	n
Nicene ^R	837	679	81,2%	724	578	79,8%	432	334	77,3%	n	n
Bactrim ^R	357	164	41,3%	360	100	27,8%	206	58	28,1%	s	n
Ampicillin	990	365	36,9%	776	69	8,9%	448	51	11,3%	s	n
Chloramphenicol	963	265	27,5%	752	52	6,9%	459	38	8,3%	s	n
Tetracyclin	954	217	22,7%	750	67	8,9%	451	44	9,8%	s	n

T = Anzahl der getesteten Stämme, E = Anzahl der empfindlichen Stämme (in vitro)
E% = Empfindlichkeit in Prozent.

U₁ = Unterschied zwischen Spontaninfektion einerseits und Iatrogen- und Wechselinfektion andererseits, U₂ = Unterschied zwischen iatrogenen Infektionen und Wechselinfektionen, s = signifikant (p < 1%), n = nicht signifikant (p > 5%)

Abb. 1: Wirksamkeit der getesteten Antibiotika und Chemotherapeutika bei den Infektionsbedingungen Spontaninfektion, iatrogene Infektion und Wechsellinfektion ohne Aufschlüsselung nach Keimart.



Die allgemeine Resistenzlage bei den Infektionsbedingungen Iatrogen- und Wechselinfektion war bei den getesteten Medikamenten jeweils nahezu gleich. (Tab. 1, Abb. 1). Auch hier war am wirksamsten Nicene^R (79,8 % bei iatrogenen Infektionen bzw. 77,3 % bei Wechselinfektionen). Es folgten: Gentamycin (52,5 %; 53,1 %), Bactrim^R (27,8 %; 28,1 %), Ampicillin (8,9 %; 11,3 %), Tetracyclin (8,9 %; 9,8 %) und Chloramphenicol (6,9 %; 8,3 %). Vergleicht man die Wirksamkeit der antibakteriellen Substanzen bei Spontaninfektionen einerseits und bei iatrogenen und Wechselinfektionen andererseits, so ergibt sich: Abgesehen von Nicene^R, waren alle pathogenen Urinkeime gegen die anderen Antibiotika und Chemotherapeutika signifikant empfindlicher, wenn sie außerhalb des Krankenhauses erworben wurden. Das gleiche Ergebnis, wenn auch mit größeren Schwankungen (bedingt durch die kleineren Fallzahlen) zeigte die Aufschlüsselung nach Keimarten. Die Tabellen 2a bis f und Abbildungen 2a bis f geben den Empfindlichkeitsstatus wider, wie er in den Jahren 1968 bis 1972 an unserer Klinik vorgefunden wurde.

Tab. 2a - 2f: Wirksamkeit der getesteten Antibiotika und Chemotherapeutika bei den Infektionsbedingungen Spotaninfektion (=Sp), iatrogene Infektion (=Ia) und Wechsellinfektion (=Ws) aufgeschlüsselt nach Keimarten.

a) GENTAMYCIN

Keimart	Sp		Ia		Ws	
	T	E%	T	E%	T	E%
Proteuskeime	296	68,9%	403	34,7%	78	23,6%
Esch. coli	268	89,6%	137	75,9%	69	88,4%
Enterokokken	112	53,6%	60	40%	33	45,5%
Pseudomonas	87	89,7%	76	88,2%	83	88%
Staph. aureus	86	82,6%	31	58,1%	23	78,3%
Klebsiella	64	68,8%	27	51,9%	31	54,8%
Esch. freundii	30	100%	30	80%	28	75%

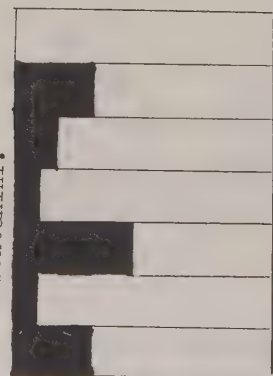
b) NICENE^R

Keimart	Sp		Ia		Ws	
	T	E%	T	E%	T	E%
Proteuskeime	285	89,5%	388	85,5%	176	90,9%
Esch. coli	259	92,7%	135	91,9%	72	97,2%
Enterokokken	67	53,7%	46	65,2%	21	47,6%
Pseudomonas	90	37,8%	74	35,1%	83	38,6%
Staph. aureus	33	72,8%	18	55,6%	11	81,8%
Klebsiella	63	69,4%	29	93,1%	33	75,8%
Esch. freundii	31	87,1%	30	96,7%	29	89,7%

T = Anzahl der getesteten Stämme, E% = Empfindlichkeit in Prozent.

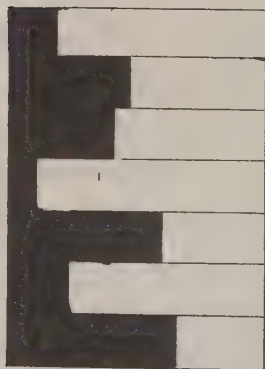
a) GENTAMYCIN

Spontaninf.



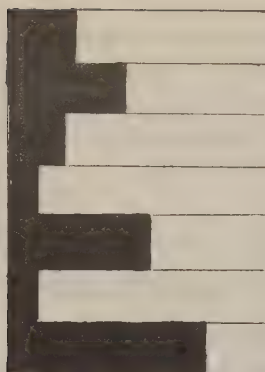
Pr C E P S K Ef

Iatrogeninf.



Pr C E P S K Ef

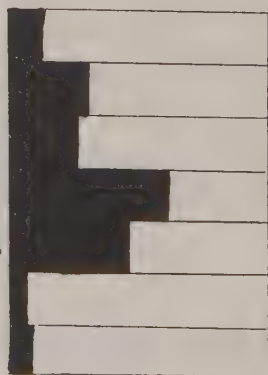
Wechselinf.



Pr C E P S K Ef

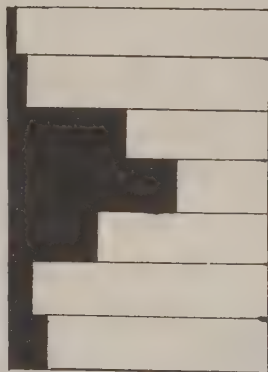
b) NICENER

Spontaninf.



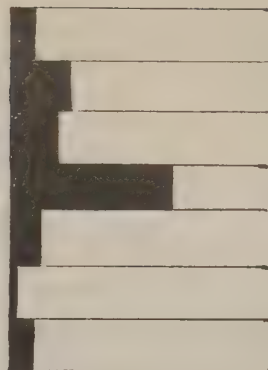
Pr C E P S K Ef

Iatrogeninf.



Pr C E P S K Ef

Wechselinf.



Pr C E P S K Ef

Pr = Proteuskeime, C = Esch. coli, E = Enterokokken, F = Pseudomonas, S = Staph. aureus,
K = Klebsiella, Ef = Esch. freundii.

Tab. 2c, 2d.

c) BACTRIM^R

Keimart	Sp		Ia		Ws	
	T	E%	T	E%	T	E%
Proteuskeime	103	36,9%	158	17,1%	70	18,6%
Esch. coli	85	69,4%	62	62,9%	32	31,2%
Enterokokken	54	48,1%	38	31,6%	16	43,8%
Pseudomonas	36	0%	42	0%	40	0%
Staph. aureus	37	70,3%	24	20,8%	11	54,5%
Klebsiella	19	15,8%	12	8,3%	16	18,8%
Esch. freundii	16	43,6%	21	76,2%	17	41,2%

d) AMPICILLIN

Keimart	Sp		Ia		Ws	
	T	E%	T	E%	T	E%
Proteuskeime	301	30,6%	407	6,1%	181	6,6%
Esch. coli	271	47,2%	139	15,8%	71	16,6%
Enterokokken	115	49,6%	60	23,3%	33	48,5%
Pseudomonas	94	6,4%	75	0%	83	0%
Staph. aureus	93	65,6%	29	13,8%	22	36,4%
Klebsiella	67	14,9%	28	3,6%	33	6,1%
Esch. freundii	31	41,9%	30	6,7%	28	3,6%

T = Anzahl der getesteten Stämme, E% = Empfindlichkeit
in Prozent.

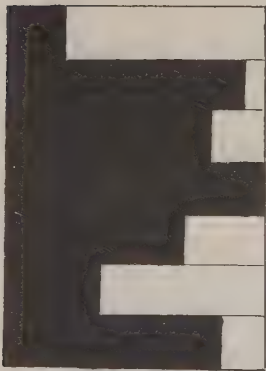
c) BACTRIN^R

Spontaninf.



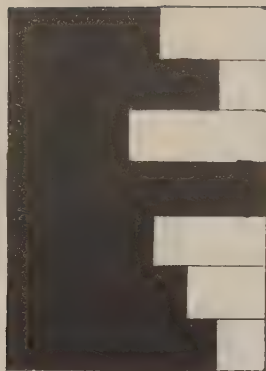
Pr C E P S K Ef

Iatrogeninf.



Pr C E P S K Ef

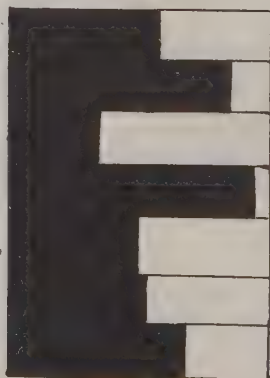
Wechselinf.



Pr C E P S K Ef

d) AMPICILLIN

Spontaninf.



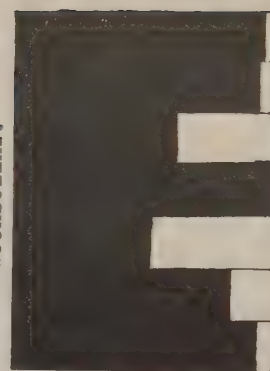
Pr C E P S K Ef

Iatrogeninf.



Pr C E P S K Ef

Wechselinf.



Pr C E P S K Ef

Pr = Proteuskeime, C = Esch. coli, E = Enterokokken, P = Pseudomonas,
S = Staph. aureus, K = Klebsiella, Ef = Esch. freundii.

Tab. 2e, 2f.

e) CHLORAMPHENICOL

Keimart	Sp		Ia		Ws	
	T	E%	T	E%	T	E%
Proteuskeime	292	19,2%	397	2,5%	180	3,9%
Esch. coli	270	36,2%	134	18,7%	72	13,9%
Enterokokken	109	31,2%	56	12,5%	34	8,8%
Pseudomonas	93	5,4%	71	0%	83	4,8%
Staph. aureus	89	61,8%	28	25%	21	42,9%
Klebsiella	65	4,6%	26	3,8%	33	9,1%
Esch. freundii	31	22,6%	30	13,3%	29	6,9%

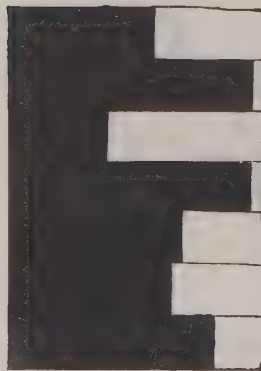
f) TETRACYCLIN

Keimart	Sp		Ia		Ws	
	T	E%	T	E%	T	E%
Proteuskeime	294	5,8%	399	0,8%	181	0,6%
Esch. coli	271	35,4%	134	35,1%	70	35,7%
Enterokokken	108	19,4%	54	7,4%	30	3,3%
Pseudomonas	93	5,4%	73	0%	82	1,2%
Staph. aureus	87	57,5%	24	16,6%	19	42,1%
Klebsiella	66	19,7%	28	3,7%	33	12,1%
Esch. freundii	31	31%	30	30,4%	29	13,8%

T= Anzahl der getesteten Stämme, E% = Empfindlichkeit
in Prozent.

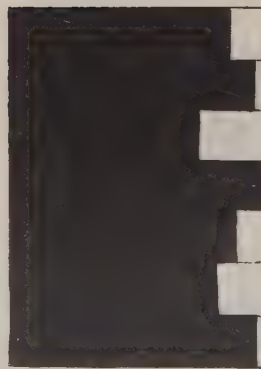
e) CHLORAMPHENICOL

Spontaninf.



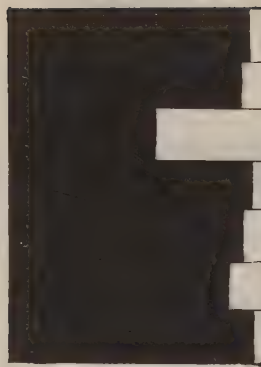
Pr C E P S K Ef

Iatrogeninf.



Pr C E P S K Ef

Wechselinf.

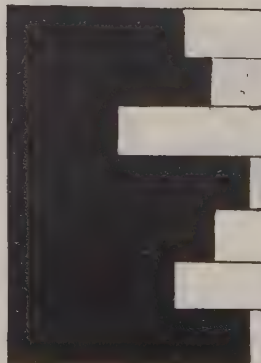


Pr C E P S K Ef

-21f-

f) TETRACYCLIN

Spontaninf.



Pr C E P S K Ef

Iatrogeninf.



Pr C E P S K Ef

Wechselinf.



Pr C E P S K Ef

Pr = Proteuskeime, C = Esch. coli, E = Enterokokken, P = Pseudomonas,
S = Staph. aureus, K = Klebsiella, Ef = Esch. freundii.

b) Empfindlichkeit bei Mono- und Mischinfektionen:

Von den 811 Patienten, die bereits bei Klinikeintritt eine Harninfektion hatten (sog. Spontaninfektion) waren 623 Personen monoinfiziert, 188 Patienten hatten eine Mischinfektion mit 399 Keimen. Bei iatrogenen Infektionen hatten 454 Patienten eine Monoinfektion und 164 eine Mischinfektion (364 Stämme). Bei Wechselinfektionen waren es 343 Monoinfekte und 60 Mischinfekte (131 Stämme).

Es wurden die Empfindlichkeiten der Erreger, die bei Mischinfektionen auftraten, getrennt betrachtet von jenen der Monoinfektionen. Hierbei ergab sich, daß alle Antibiotika außer Nicene^R bei sog. Spontaninfektionen eine signifikant höhere "in-vitro" Wirksamkeit bei Monoinfektionen hatten.

Das Resistenzverhalten bei den Infektionsbedingungen, iatrogene Infektion und Wechselinfektion machte jedoch keinen Unterschied zwischen Mono- und Mischkeimen (Tab. 3, Abb. 3).

Die Aufchlüsselung nach Keimarten brachte nicht bei jeder Keimart einen signifikanten Unterschied im oben beschriebenen Sinn (Fallzahlen waren zu klein), aber bei jeder Keimart war auch hier die Empfindlich-

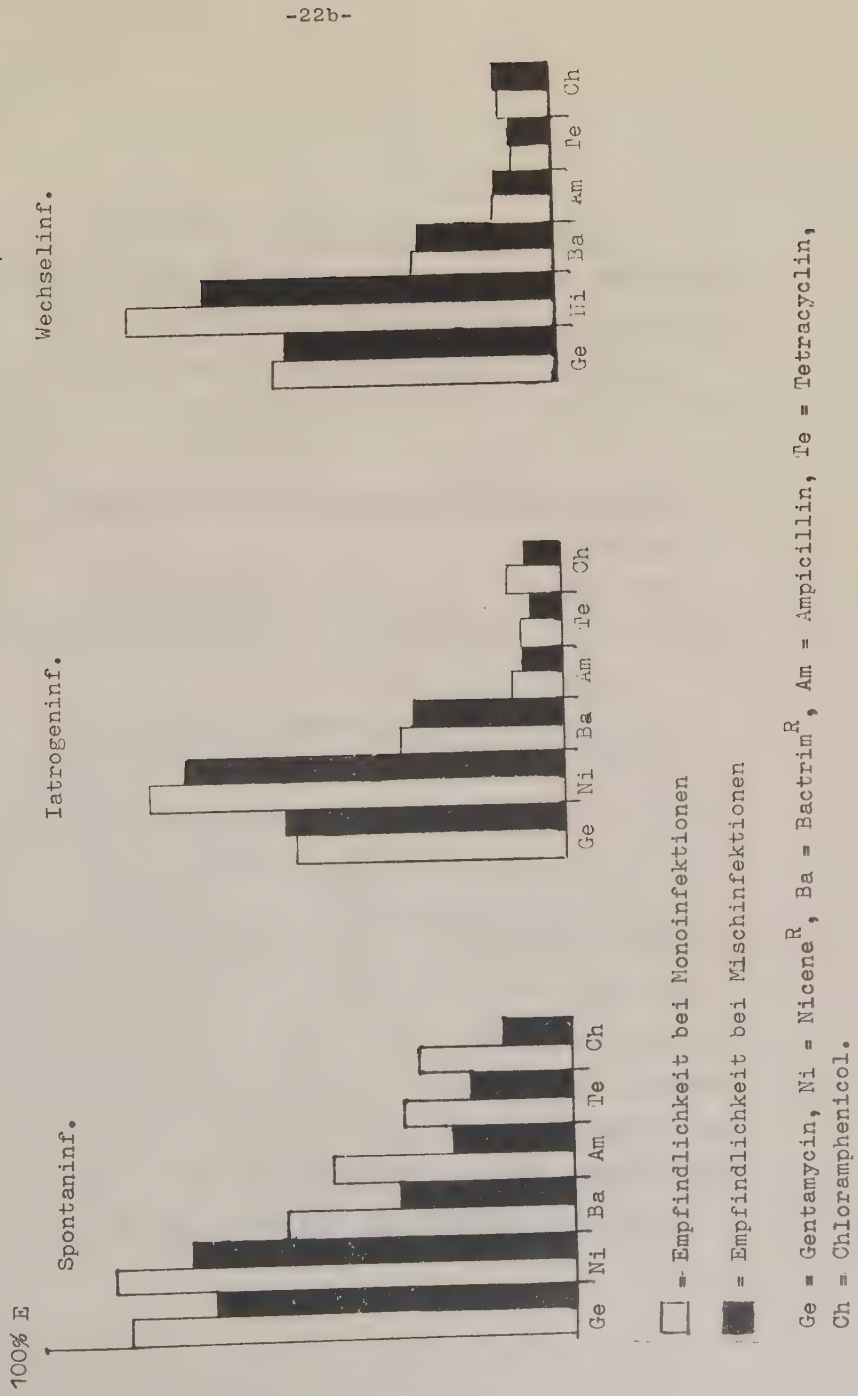
Tab. 3: Wirksamkeit der getesteten Antibiotika und Chemotherapeutika bei Mono- und Mischinfektionen.

Spontaninf. Iatrogeninf. Wechsellinf.

	Mono		Misch		Mono		Misch		Mono		Misch	
	T	E%	T	E%	T	E%	T	E%	T	E%	T	E%
Gentamycin	609	83,7%	362	67,4%	449	50,7%	323	52,9%	336	53,5%	116	51,7%
Nicene ^R	523	85,8%	314	71,6%	428	78,5%	296	71,6%	321	80,9%	111	66,6%
Bactrim ^R	222	54%	135	32,5%	197	30,4%	163	28,4%	161	28,5%	45	26,6%
Ampicillin	632	46,5%	358	22,6%	441	9,9%	535	7,4%	342	11,4%	94	11,3%
Chloramphenicol	615	31,8%	348	18,9%	448	7,5%	304	5,9%	341	8,2%	118	8,4%
Tetracyclin	605	28,7%	349	12,4%	448	10,4%	302	6,9%	341	9,6%	110	10%

T = Anzahl der in vitro getesteten Stämme, E% = Empfindlichkeit in Prozent.

Abb. 3 zu Tab. 3: Wirksamkeit der getesteten Antibiotika und Chemotherapeutika bei Mono- und Mischinfektionen.



keit unter der Infektionsart "Spontaninfektion" größer bei Monoinfektionen als bei Mischinfektionen. Ebenso zeigten im Krankenhaus erworbene Mono- und Mischinfektionen bei Aufschlüsselung nach Keimarten kein unterschiedliches Resistenzverhalten.

c) Empfindlichkeit urologischer Keime bei Frauen und Männern

Es wurde geprüft, ob bei Frauen und Männern an unserer Klinik unterschiedlich resistente Keime vorlagen. Dies muß verneint werden, obwohl auch hier, wenn man nach Infektionsbedingungen und Keimarten aufschlüsselte, einzelne statistisch auffällige Unterschiede auftraten. Hierzu muß erwähnt werden, daß z. B. Proteus bei Frauen bei Spontaninfektionen statistisch auffällig empfindlicher auf Ampicillin reagierte als bei Männern. Die selben Stämme waren aber auf Tetracyclin bei Männern empfindlicher als bei Frauen. Bei den anderen antibakteriellen Substanzen trat bei Proteus kein Unterschied auf. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß die Signifikanzberechnung ein rein statistisch mathematisches Verfahren ist, das

Aussagekraft erst im Zusammenhang bekommt. Es ist selbstverständlich, daß, wenn 126 Werte paarweise verglichen werden, die eine oder andere Signifikanz im Bereich des Zufalles liegt und nicht verwertbar ist. In der angesprochenen Frage läßt sich also sagen: Die übergroße Anzahl der Vergleiche der "in-vitro" Empfindlichkeit von Keimen bei Männern und Frauen hat ergeben: Die Resistenzlage der Erreger von Harninfektionen bei Frauen unterscheidet sich an unserer Klinik nicht von der der Männer.

d) Empfindlichkeitsänderung während der Jahre 1968
bis 1972

Das Resistenzverhalten der pathogenen Keime an unserer Klinik wurde getrennt betrachtet für die Jahre 1968 bis 1972 bezogen auf: Nicene^R, Gentamycin, Ampicillin, Chloramphenicol und Tetracyclin. Bactrim^R wurde fast nur in den Jahren 1970 und 1971 getestet und deshalb war eine jährliche Aufschlüsselung hier nicht möglich. Das Einlieferungsdatum war maßgebend für die zeitliche Zuordnung der Patienten. Als das "in-vitro" wirksamste Medikament erwies sich auch hier in allen Jahren und bei allen Infektionsbedingungen Nicene^R. Wie schon

in der Gesamtbetrachtung, konnten bei diesem Chemo-
therapeutikum auch bei der Aufschlüsselung nach
Jahren keine Unterschiede im Resistenzverhalten
bei den verschiedenen Infektionsbedingungen fest-
gestellt werden. Sowohl bei Spontaninfektionen wie
auch bei iatrogenen und Wechselinfektionen mußte
man eine langsame aber stetige Abnahme der Empfind-
lichkeit der pathogenen Erreger auf Nicene^R registrie-
ren (Tab. 4b, Abb. 4b). Der Trend-Test nach COX und
STUART bestätigte diese Abnahme statistisch. Vergleicht
man die Empfindlichkeit der 1968 mit Nicene^R getesteten
Stämme mit jener von 1972, so zeigt sich bei allen
Infektionsbedingungen eine signifikante Abnahme dieser
Empfindlichkeit.

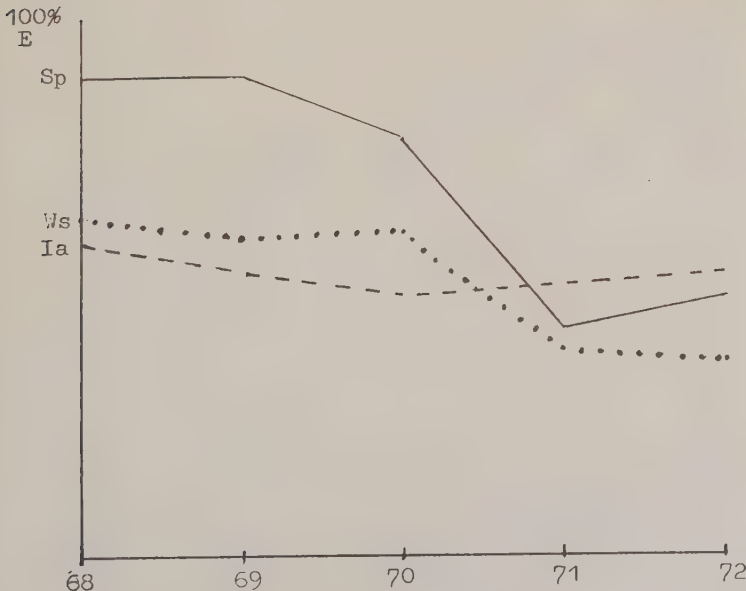
Ein anderes Bild zeigen bei dieser Aufschlüsselung
nach Jahren Gentamycin, Ampicillin, Chloramphenicol
und Tetracyclin. So war 1968 Gentamycin bei Spontan-
infektion noch genauso wirksam wie Nicene^R (89 %).
Bei iatrogenen und Wechselinfektionen allerdings
war die Resistenzentwicklung unserer Keime auf die-
ses Medikament im selben Jahr 1968 signifikant höher.
In den Jahren 1969 bis 1971 fiel dann die Wirksam-
keit von Gentamycin stetig bei Spontaninfektionen,

Tab. 4a - 4e und

Abb. 4a - 4e: Änderung der(in vitro)Wirksamkeit der getesteten Antibiotika und Chemotherapeutika während der Jahre 1968 - 1972 bei den Infektionsarten Spontaninfektion (= Sp), iatrogene Infektion (= Ia) und Wechsellinfektion (= Ws).

a) GENFAMYCIN

Jahr	Sp		Ia		Ws	
	T	E%	T	E%	T	E%
1968	234	89,3%	136	58%	108	63%
1969	211	89,6%	152	53,3%	83	59%
1970	229	78,2%	170	48,8%	109	60,6%
1971	185	42,5%	176	50,5%	108	38%
1972	105	48,6%	138	53%	44	36,4%



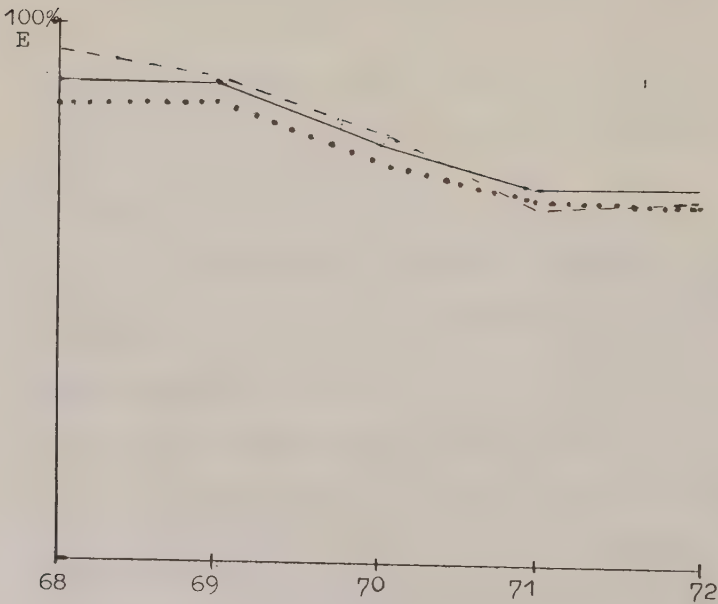
T = Anzahl der getesteten Stämme, E = Empfindlichkeit.

Tab. 4b und

Abb. 4b.

b) NICENE^R

Jahr	Sp		Ia		Ws	
	T	E%	T	E%	T	E%
1968	182	89%	117	95,7%	100	85%
1969	203	89,2%	151	91,4%	82	86,6%
1970	179	78,8%	149	81,2%	99	75,8%
1971	178	71,3%	174	66,7%	107	68,2%
1972	95	71,2%	133	68,4%	44	68,1%



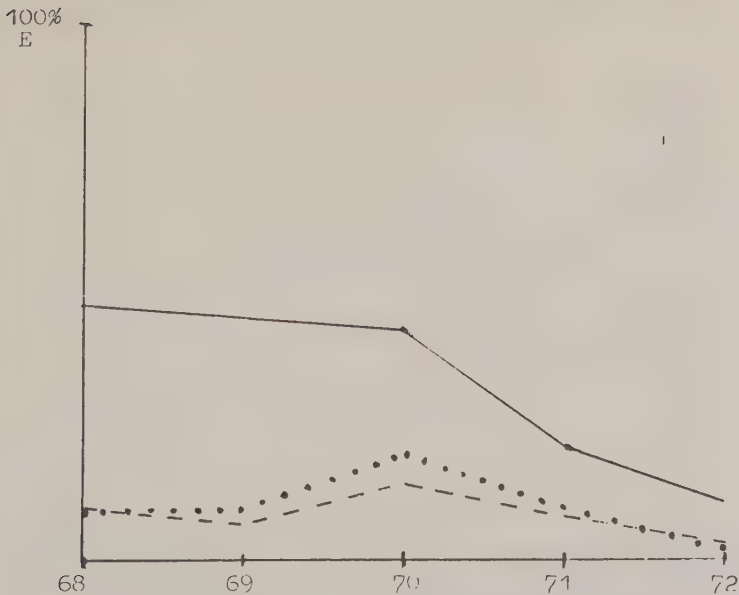
T = Anzahl der getesteten Stämme, E = Empfindlichkeit.
 — = Spontaninf. --- = Iatrogeninf. = Wechselinf.

Tab. 4c und

Abb. 4c.

c) AMPICILLIN

Jahr	Sp		Ia		Ws	
	T	E%	T	E%	T	E%
1968	241	48,1%	137	10,2%	109	9,9%
1969	231	45,5	154	7,1%	86	9,5%
1970	217	42,9%	174	14,4%	104	19,2%
1971	201	20,9%	179	8,4%	109	9,2%
1972	100	10%	132	3%	40	2,5%



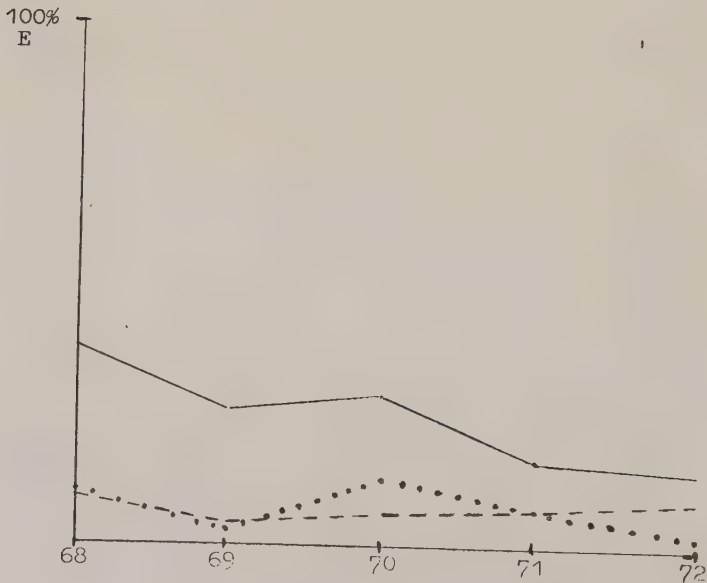
T = Anzahl der getesteten Stämme, E = Empfindlichkeit.
 — = Spontaninf. --- = Iatrogeninf. = Wechselinef.

Tab. 4d und

Abb. 4d.

d) CHLORAMPHENICOL

Jahr	Sp		Ia		Ws	
	T	E%	T	E%	T	E%
1968	239	38%	134	9%	108	10,2%
1969	233	26,2%	153	4%	86	3,4%
1970	233	29,7%	174	6,3%	114	13,3%
1971	190	16,3%	177	7,3%	110	7,3%
1972	68	14,7%	114	8,8%	41	2,4%



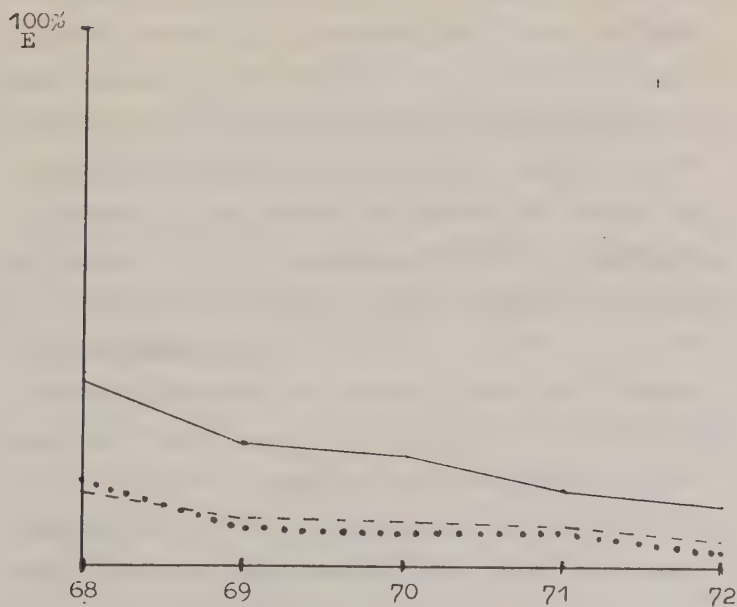
T = Anzahl der getesteten Stämme, E = Empfindlichkeit.
 — = Spontaninf. --- = Iatrogeninf. = Wechselinf.

Tab. 4e und

Abb. 4e.

e) TETRACYCLIN

Jahr	Sp		Ia		Ws	
	T	E%	T	E%	T	E%
1968	241	34,4%	136	14%	109	15,5%
1969	233	22,7%	153	9,2%	86	7,2%
1970	233	20,6%	174	8,6%	114	6,1%
1971	178	14%	177	7,9%	108	6,5%
1972	69	11,6%	110	4,5%	34	3,0%



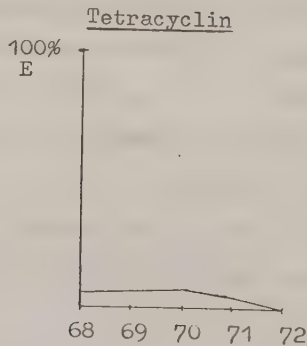
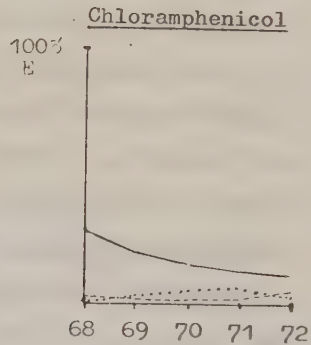
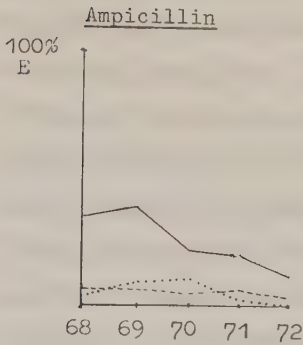
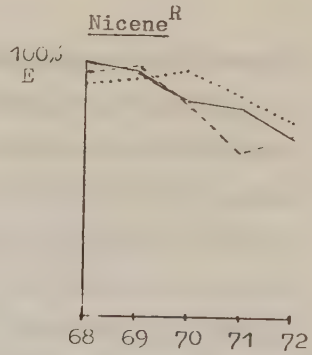
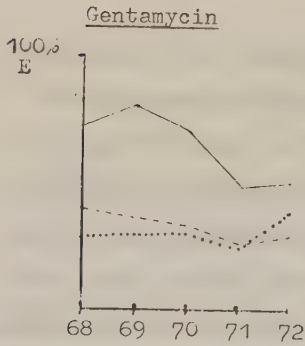
T = Anzahl der getesteten Stämme, E = Empfindlichkeit.
 — = Spontaninf. - - - = Iatrogeninf. = Wechselinf.

während sich das Resistenzverhalten iatrogener und Wechselkeime kaum veränderte (Tab. 4a, Abb. 4a). In den Jahren 1971 und 1972 war dieses Medikament sogar bei Spontaninfektionskeimen rechnerisch weniger wirksam als bei iatrogenen Keimen. Diese Differenz war jedoch nicht signifikant.

Ähnliche Resultate ergaben die Testungen mit Ampicillin, Chloramphenicol und Tetracyclin. 1968 wurden noch 48,1 % der bei Spontaninfektionen vorgefunden Stämme von Ampicillin "empfindlich" im Wachstum gehemmt, wahren es 1972 nur noch 10 % waren. Diesem signifikanten Abstieg der Wirksamkeit von Ampicillin bei Spontaninfektionen steht eine zwar sehr niedrige, aber sich kaum verändernde Empfindlichkeitslage der Erreger auf dieses Medikament bei iatrogenen und Wechselinfektionen gegenüber (Tab. 4c, Abb. 4c). Auch bei Chloramphenicol und Tetracyclin findet sich die signifikante Empfindlichkeitsabnahme bei Spontaninfektionen, während die Wirksamkeit dieser Medikamente auf im Krankenhaus erworbene Keime zwar sehr schlecht, aber kaum abnehmend ist (Tab. 4d, 4e, Abb. 4d, 4e). Es zeigt sich bei diesen Antibiotika wieder, daß sich der Kurvenverlauf zwischen iatro-

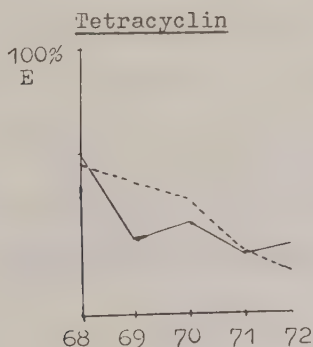
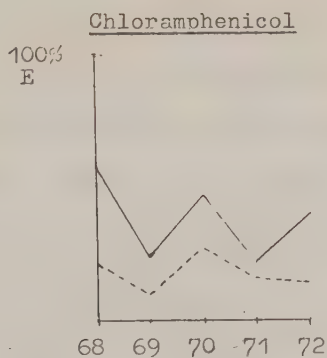
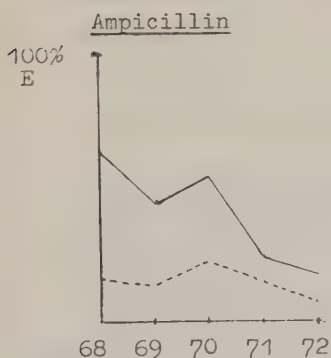
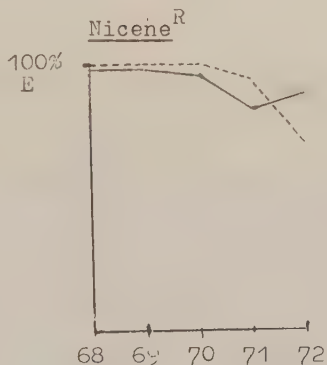
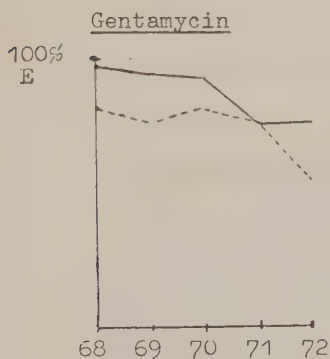
genen und Wechsellinfektionen kaum unterscheidet. Statistisch problematisch ist die weitere Aufschlüsselung nach Keimarten, da dann die Zahl der getesteten Stämme gering wird. So wurden in Tabelle 5a und 5b nur die Resistenzentwicklung von Proteus-Keimen und Escherichia coli dargestellt, weil nur diese Erreger in der unbedingt erforderlichen Anzahl von 150 Stämmen in 5 Jahren vorkamen. Dabei muß man bedenken, daß dann der zugrunde gelegte 100 %-Wert pro Jahr durchschnittlich nur 30 Stämmen entspricht. Deshalb kann man diese Resistenzverläufe auch nur als Beobachtung, nicht aber als statistisch sicheres Ergebnis werten. Immerhin, der Verlauf dieser Resistenzentwicklungen ist der oben geschilderten Gesamttendenz so ähnlich, daß man ausschließen kann, daß durch die obige Zusammenziehung aller pathogenen urologischen Keime statistische Inhomogenitätsfehler begangen wurden.

Abb. 5a: Empfindlichkeitsänderung von Proteuskeimen in den Jahren 1968 bis 1972.



E = Empfindlichkeit, — = Spontaninf., --- = Iatrogeninf., = Wechselinf.

Abb. 5b: Empfindlichkeitsänderung von *Escherichia coli* in den Jahren 1968 bis 1972.



E = Empfindlichkeit, — = Spontaninf., --- = Iatrogeninf.

D. Diskussion

Der Vergleich der von uns gefundenen Empfindlichkeitswerte mit den in der Literatur von anderen Untersuchern angegebenen Werten ist schwierig, da zum einen selten zwischen verschiedenen Infektionsbedingungen unterschieden wird (meist betrachtete man die unspezifischen urologischen Erreger in toto), zum anderen wird betont (5, 30), daß bakterologische Ergebnisse nur für einen definierten Bereich und Zeitraum gelten können. Dies gilt auch für die vorliegende Untersuchung. Sie gibt nur Auskunft über die Situation an der Urologischen Klinik der Universität München in den Jahren 1968 bis 1972. Zusätzlich wird ein exakter Vergleich der Empfindlichkeitslage der an unserer Klinik gefundenen Keime mit der anderer Untersucher dadurch erschwert, daß zum Teil keine Angaben gemacht werden über die im Antibiotogramm verwandten Mengen einer Testsubstanz, oder nur solche, von therapeutischen (in vivo) Dosismengen, bei welchen die Wirksamkeit ermittelt wurden. Betont werden muß noch, daß hier lediglich die "in-vitro" Ergebnisse der Resistenzbestimmungen wiedergegeben wurden.

So erwähnt RITZERFELD 1965 (51), daß z. B. Tetracycline trotz schlechter Testergebnisse in der Klinik noch Erfolge brachten. RAINDL (47) berichtete von guten Erfolgen mit Chloramphenicol, obwohl sich bei "in-vitro" Testungen schon erhebliche Resistenzen der Erreger zeigten. Andererseits widerspricht NAUMANN (40) der These, das "in-vitro" Sensibilitätsurteil sei ein reiner Laboratoriumswert. Er betrachtet diesen Test als Korrelat von bakteriologischen und klinisch-pharmakologischen Daten, das auch das Geschehen im Patientenorganismus berücksichtigt.

Empfindlichkeitsstatus

Nicene^R erwies sich als das "in-vitro" wirksamste Medikament bei allen Infektionsbedingungen. Nur Pseudomonas wurde in über der Hälfte der Stämme nicht mehr durch Nicene^R "empfindlich" im Wachstum gestört. Es fällt auf, daß dieses Präparat im Gegensatz zu allen anderen getesteten Medikamenten keinen Unterschied macht in seiner Wirksamkeit zwischen Keimen, die in der Klinik und solchen, die außerhalb des Krankenhauses erworben wurden. Im Gegensatz zu diesen ausgezeichneten "in-vitro" Ergebnissen stehen die

mäßigen klinischen Erfolge, die an unserer Klinik mit diesem Chemotherapeutikum erzielt werden.

Gentamycin zeigt ein noch gutes Ergebnis. Bei sogenannten Spontaninfektionen war es zu 73,5 % und bei Klinikkeimen (iatrogene und Wechselinfektion) zu 52,2 % bzw. 53,1 % "in-vitro" wirksam. Während die Unterschiede bei den verschiedenen Infektionsbedingungen bei coli (89,6 % bis 75,9 % E) und Pseudomonas (89 % bis 88 % E) kaum ins Gewicht fielen, war Proteus bei Spontaninfektionen mit 68,9 % E signifikant häufiger empfindlich als bei Proteus-Keimen, die in der Klinik erworben wurden (iatrogene und Wechselinfektionen). Hier wirkte Gentamycin nur zu 34,7 % bzw. 23,6 %. LIPSKY (34) konnte 1969 bei Gentamycin noch 100 %-ige Wirksamkeit des 1968 auf den Markt gekommenen Medikaments feststellen. RITZERFELD fand 1972 in Münster (52) noch eine Proteus-Empfindlichkeit von 95 % bzw. eine Pseudomonas-Empfindlichkeit von 97 % vor, betrachtete aber die Keime unabhängig von der Infektionsbedingung.

Bactrim^R zeigt wesentlich schlechtere Ergebnisse. Bei Spontaninfektionen war es zu 41,3 % wirksam, bei iatrogenen bzw. Wechselinfektionen nur zu 27,8 %

bzw. 28,1 %. Besonders fiel hier die absolute Unwirksamkeit auf *Pseudomonas* auf.

Ampicillin weist auch bei W. SCHMIDT 1963 bis 1965 (53) schon sehr viele resistente Stämme auf. In unserer Klinik fielen die sehr schlechten Ergebnisse bei Spontaninfektionen mit *Pseudomonas* (6,4 % E) und mit der *Klebsiella-Aerobacter* Gruppe (14,9 E) auf. Dies steht mit den bereits 1965 vorgefundenen Ergebnissen von RITZERFELD (51) im Einklang. Signifikant ist auch bei diesem Medikament der Abfall der Wirksamkeit gegenüber Erregern, die außerhalb der Klinik erworben wurden.

Chloramphenicol und Tetracyclin werden von anderen Untersuchern noch recht günstig beurteilt (53, 40, 66), während wir diesen Medikamenten nur noch eine beschränkte Wirkung auf *Staphylokokkus aureus* und *Escherichia coli* zuschreiben können. Bei unseren Problemkeimen *Proteus*, *Pseudomonas* und *Klebsiella* zeigten diese Medikamente eine sehr schlechte "in-vitro" Wirksamkeit. GROTHUESMANN (16) erwähnt bereits 1963 eine Resistenzzunahme von *Proteus* und *Pseudomonas* gegenüber Chloramphenicol.

Bestätigt wurde bei dieser Untersuchung, sieht man

von Nicene^R ab, die Beobachtungen von LIPSKY (34) und ERLANSON und JÖNNSON (10), die ergaben, daß man bei bakteriologischen Betrachtungen unterscheiden muß zwischen Infektionen, die im, oder die außerhalb des Krankenhauses erworben wurden. Untermuert wird dies von W. HUPFER (26), der beim selben Krankengut im selben Zeitraum signifikant unterschiedliche Keimspektren fand, je nach dem ob er iatrogene Infektionen oder Spontaninfektionen betrachtete. Andererseits zeigt sich, daß sich das Resistenzverhalten von iatrogenen Keimen und Wechselkeimen nicht wesentlich unterscheidet. Man muß wohl GRÜN (18) zustimmen, wenn er einen Erregerwechsel als eine Neuinfektion betrachtet. In unserem Fall findet diese Neuinfektion im Krankenhaus statt und ist dann der iatrogenen Infektion gleichzusetzen. Bestätigt wird das wiederum durch die Paralleluntersuchung von W. HUPFER (26) der nahezu identische Keimspektren für iatrogene Infektionen und Wechselinfektionen nach Spontaninfektionen vorfand.

Empfindlichkeit bei Mono- und Mischinfektionen

Eine vergleichbare Untersuchung, die die Empfind-

lichkeit der Erreger von Mischinfektionen und Monoinfektionen getrennt betrachtet, wurde in der Literatur nicht gefunden. Die signifikant höhere Empfindlichkeit der pathogenen Urinkeime, die bei Monoinfektionen unter der Infektionsbedingung Spontaninfektion gefunden wurden, ist folgendermaßen zu deuten:

Bei einem erheblichen Teil der Mischinfektion ist ein Erreger häufig als eine Kontamination zu werten. Da diese Kontamination "im Hause" geschieht, hat dieser das für Krankenhauskeime typische, resistendere Sensibilitätsmuster. Durch die Verunreinigung mit solchen resistenten Keimen wird dadurch die Empfindlichkeitsrate der Stämme von Mischinfektionen insgesamt niedriger. Dieser Effekt fällt bei iatrogenen und Wechselinfektionen nicht ins Gewicht, weil hier auch die ursprünglichen Erreger "Krankenhauskeime" sind und somit das gleiche Resistenzmuster wie die Kontaminationskeime zeigen. In der Tat zeigt sich in dieser Untersuchung auch kein unterschiedliches Resistenzverhalten zwischen mono- und mischinfizierten Proben bei iatrogenen und Wechselinfektionen. Bestätigt wird die Vermutung, daß es sich bei einer Anzahl von Mischinfektionen um Verunreinigungen handelt, in der Untersuchung von

W. HUPFER (26), der signifikant unterschiedliche Keimspektren bei Mono- und Mischinfektionen vorfand. Er schuldigt bei Männern vor allem Enterokokken und Klebsiella, bei Frauen Pseudomonas als Kontaminationskeime an. Unsere Mischinfektionsrate von durchschnittlich 22,5 % wird durch Angaben, die in der Literatur gemacht werden, bestätigt (30). Bestätigt wird auch von vielen Untersuchern der Zweifel an der Höhe dieser Angaben (21, 49, 60). Bei Gewinnung des Urins mittels Blasenpunktion schwanken die Literaturangaben über mischinfizierte Urine zwischen 7,5 % und 3,1 % (61). So fordern TRUSS (63) und NAUMANN (40) vor eine vielleicht unnütze Antibiotikaaanwendung bei begründeten Zweifeln - der Weg des Urins, vom Nierenbecken bis unters Mikroskop sei manchmal doch sehr lang und entsprechend zahlreich seien die Möglichkeiten der Kontamination - eine nochmalige Uringewinnung mit optimalen Methoden (suprapubische Blasenpunktion) zu setzen.

Empfindlichkeitsänderung während der Jahre 1968 bis 1972

Bei der Diskussion dieser Ergebnisse soll Nicene^R außer Betracht gelassen werden. Dieses Medikament brachte bei

allen Untersuchungen immer das gleiche Ergebnis, gleichgültig, ob die Empfindlichkeit nach Infektionsbedingungen oder nach Mono- und Mischinfektionen aufgeschlüsselt wurde: Nicene^R war immer gleich wirksam (in-vitro). Würden sich diese Ergebnisse "in vivo" realisieren lassen, gäbe es nicht das Problem der therapieresistenten Harninfektion. Bei allen anderen getesteten Antibiotika fällt auf: Eine wesentliche Zunahme der Resistenz der Hauskeime (iatrogene Infektion und Wechselinfektion) fand während des Testzeitraums nicht statt. Allerdings waren bei Ampicillin, Tetracyclin und Chloramphenicol die Ergebnisse so schlecht (14,4 - 2,5 %), daß ein weiterer Abfall kaum möglich erscheint. Nicht feststellbar abgefallen ist aber auch Gentamycin unter diesen Infektionsbedingungen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch LIPSKY (34), der im Zeitraum von 1964 bis 1969 bei Ampicillin und Tetracyclin (allerdings pro Jahr nur an 50 Stämmen getestet) keine Änderung der "in-vitro" Wirksamkeit bei Keimen, die im Krankenhaus erworben wurden, fand.

Ganz anders sieht bei uns die Situation bei solchen Keimen, die nicht in der Klinik erworben wurden, aus. War hier noch die Wirksamkeit von Gentamycin 1968

89,3 %, so fiel dieses Medikament bis 1971 auf das Niveau von 42,5 % ab.

Ähnlich signifikantes Absinken war auch bei Chloramphenicol, Ampicillin und Tetracyclin zu registrieren. Leider gibt W. SCHMID (53) in seiner vergleichbaren Untersuchung im Zeitraum 1960 bis 1965 nicht an, woher er das Material bezog. Er stellte jedoch in diesem Zeitraum keine wesentliche Änderung der "in-vitro" Wirksamkeit von Tetracyclin, Chloramphenicol und Ampicillin fest.

Schlußfolgerungen:

1. Es ist nicht zulässig, von der Anwendbarkeit eines bestimmten Antibiotikums oder Chemotherapeutikums zu sprechen. Eine entscheidende Rolle spielt die Situation "am Ort" und die Art der Infektion.
2. Bei der Gewinnung des Urins unter Anwendung der Mittelstrahltechnik tritt ein gewisser Prozentsatz von Kontaminationskeimen auf.
3. Aufgrund der angespannten Situation auf dem antibiotischen Sektor sollte jede unnötige Antibiotika- und Chemotherapeutikatherapie vermieden werden. Es sei hier auf SÖKELAND (58) und andere verwiesen, die nur

chronische Harninfektionen, die sicher diagnostiziert sind, behandeln wollen. Im Zweifelsfall sollte eine Blasenpunktion vorgenommen werden. Polypragmatische Prophylaxe wie jede polypragmatische Antibiotikabehandlung ist abzulehnen (15, 17). Ist Antibiotikatherapie indiziert, so soll sie "hoch, lang, oft" sein (59).

4. Der Arzt muß bei der Behandlung einer Harninfektion neben den einzelnen Patienten immer auch noch die antibiotische Gesamtsituation des Krankenhauses im Auge haben.

Es sei hier auf die Versuche mit antizyklischer Antibiotika-Schaukeltherapie von G. MAURER (35) hingewiesen. Dazu bedarf es einer ständigen Analyse der bakteriologischen Situation. Hilfreich ist hier die Dokumentation mittels moderner elektronischer Datenverarbeitung.

5. Besser als jede nachträgliche Therapie ist die Infektionsprophylaxe im Krankenhaus (1, 54, 55).

6. An der Urologischen Klinik der Universität München zeigte sich, daß die Resistenzentwicklung im Krankenhaus ernst ist, aber doch in den letzten Jahren nicht zunahm. Erschreckend ist die vermehrte Resistenzent-

wicklung von Keimen, die nicht im Krankenhaus erworben wurden. Es steht zu befürchten, daß der Hospitalismus durch die oft unkritische, unnötige und laienhafte Anwendung von Antibiotika im täglichen Leben die Grenzen der Krankenhäuser überschreitet.

E. Zusammenfassung

1. An Hand der Krankenblätter der Jahre 1968 bis 1972 der Urologischen Klinik der Universität München wurde die Resistenzlage von 2.314 Stämmen untersucht. Diese Stämme wurden 12.160 Empfindlichkeits-testungen mit Gentamycin, Nicene^R, Bactrim, Ampicillin, Tetracyclin und Chloramphenicol unterzogen. Das Material von ca. 35.000 Einzeldaten wurde mit moderner elektronischer Datenverarbeitung erfaßt und nach variablen Gesichtspunkten ausgewertet.
2. Es zeigte sich, daß die Resistenzlage der Keime, die im Krankenhaus erworben wurden, (Wechselkeime, iatrogene Keime) signifikant resistenter waren, als jene, die sich die Patienten außerhalb der Klinik zuzogen.
3. Andererseits zeigte der Vergleich der Resistenzmuster, daß Wechselkeime als iatrogene Infektionen anzusehen sind.
4. Die signifikant niedrigere Empfindlichkeit von Mischkeimen bei Infektionen, die nicht im Krankenhaus erworben wurden, läßt darauf schließen, daß zu einem Teil die Diagnose Mischinfektion auf

Kontamination zurückzuführen ist.

5. Die Empfindlichkeit der im Hause erworbenen Keime ändert sich während des Beobachtungszeitraums nicht wesentlich, war aber allerdings bei Ampicillin, Tetracyclin und Chloramphenicol sehr schlecht.
6. Die eigentliche Resistenzzunahme war im Beobachtungszeitraum bei solchen Keimen zu registrieren, die außerhalb des Krankenhauses erworben wurden.
7. Generelle Aussagen über die Wirksamkeit von Antibiotika und Chemotherapeutika wurden abgelehnt. Solche Aussagen können nur für einen bestimmten Zeitraum, einen bestimmten Ort und unter bestimmten Infektionsbedingungen gemacht werden. Die bakteriologische Situation muß immer wieder neu analysiert werden.
8. Polypragmatische Antibiotika-Prophylaxe wird wie auch jede andere ungezielte Antibiotikaaanwendung abgelehnt. Bei Zweifelsfällen am Ergebnis der Mittelstrahlurinuntersuchung wird nochmalige Uringewinnung mit optimalen Methoden (Blasenpunktion) gefordert. Bei der Therapie einer Harninfektion ist neben der optimalen Behandlung des einzelnen Patienten auch die bakteriologische Gesamtsituation der Klinik zu berücksichtigen.

F. Literaturverzeichnis

1. ARNOLD, F.:
Prophylaktische Maßnahmen gegen den
Hospitalismus bei der Neuplanung uro-
logischer Kliniken.
Verh. Dtsch. Ges. Urol. 20, 360 (1963)
2. ALKEN, C. E., STAEHLER, W.:
Klinische Urologie
Gg. Thieme-Verlag, Stuttgart 1973
3. ALKEN, C. E.:
Die unspezifische Entzündung in der
Urologie
Urologe 1, 2 (1962)
4. BARBER, Mary
Hospitalismus und Antibiotika
Das Krankenhaus 4, 152 (1964)
5. BAUERNFEIND, A., HAUPT, S.:
Erregerspektrum bei Bakteriurien männlicher
und weiblicher erwachsener Patienten.
Urologe 11, 90 (1972)
6. BEESON, P. B.:
Factors in the pathogenesis of pyelone-
phritis.
Yale J. Biol. Med. 28, 81 (1955)

7. BERCHTHOLD, P., G. KEISER, F. RHOMBERG,
B. TRUNINGER:
Die Diagnostik des Harnwegsinfektes durch
Blasenpunktion bei ambulanten und stationären Patienten.
Schweiz. Med. Wochenschr. 99, 1184 (1969)
8. BIECHTLER, W., F. HAAS:
Enterokokken als Erreger von Harnwegsinfektionen.
Med. Klin. 66, 1522 (1971)
9. BRADLEY, J. V.:
Statistik
J. V. Bradley-Verlag, New York (1968)
10. ERLANSON, P., G. JÖNNSON:
Bacterial aspects of chemotherapy of surgical infections. Occurrence of resistance to chemotherapeutic agents.
Acta Chir. Scan. 106, 399 (1953)
11. FRANKE, H.:
Manuskript und Vortrag.
Gg. Thieme-Verlag, Stuttgart 1967
12. FROMMÜLLER, H.:
Die Pyelonephritis aus der Sicht des Urologen.
Mü. med. Wschr. 40, 2249 (1968)
13. FUCHS, T.:
Pyelonephritis-Diagnostik und Therapie.
Boehringer-Mannheim 1969

14. GENSTER, H. G., P. O. MADSEN:
Urinary tract infection following trans-
urethral resections: With special reference
to the use of antimicrobials.
U. Urol. 104, 163 (1970)
15. GENSTER, H. G., O. E. KNUTZ, P. O. MADSEN:
Harnwegsinfektion nach transurethraler
Bröstektomie.
Urologe 9, 26 (1970)
16. GROTHUESMANN, H. G.:
Zur Frage des Resistenzproblems in der
Urologie.
Med. Klin. 58, 1336 (1963)
17. GROTHUESMANN, H. G.:
Die Resistenzentwicklung pathogenet
Urinkeime bei gesteuerter Antibiotika-
anwendung.
Med. Welt 34, 1922 (1965)
18. GRÜN, L.:
Die Hospitalinfektion der Urologie aus
der Sicht des Epidemiologen.
Verh. Dtsch. Ges. Urol. 20, 319 (1963)
19. GUZE, L. B., P. B. BEESON:
Observations on the reliability and
safety of bladder catheterization for
bacteriologic study of the urin.
N. Engl. J. Med. 255, 474 (1956)

20. HASELOFF-HOFFMANN:
Lehrbuch der Statistik
Walter de Gruyter & Co. Berlin 1970
21. HERTEL, H., P. BAILER:
Blasenkatheterisierung als Ursprung
eines chronischen Harnwegsinfektes.
Med. Welt 21, 293 (1970)
22. HINMANN, F. jr.:
Bacterial elimination.
J. Urol. 99, 811 (1968)
23. HIRSCH, H. A.:
Asymptomatische Bakteriurie.
in: H. LOSSE, M. KIENITZ: Die Pyelonephritis.
Gg. Thieme-Verlag, Stuttgart 1966
24. HODSON, C. J.:
Vesico-ureteric reflux.
in: H. LOSSE, M. KIENITZ: Pyelonephritis.
Forschungsergebnisse 1966.
Gg. Thieme-Verlag, Stuttgart 1967
25. HUBMANN, R.:
Unspezifische Entzündungen des Urogenital-
systems.
in: C. E. ALKEN und W. STAEHLER:
Klinische Urologie
Gg. Thieme-Verlag Stuttgart 1973
26. HUPFER, W.:
Änderung des Keimspektrums bei Harninfektionen
in der Urologischen Klinik der Universität München
Inaugural-Dissertation München (1974).

27. KANZ, E.:
Hygienisch-bakteriologisches Co-Referat
zum Thema "Hospitalismus in der Urologie"
Verh. Dtsch. Ges. Urol. 20, 326 (1963)
28. KASS, E. H.:
Bacteriuria and the diagnosis of infection
of the urinary tract.
Arch. Intern. Med. 100, 709 (1957)
29. KASS, E. H., L. H. SCHNEIDERMAN
Entry of bacteria into the urinary tract
of patients with indwelling catheters.
New Engl. J. Med. 256, 556 (1957)
30. KIENITZ, M.:
Bakteriologische Grundlagen.
in: H. LOSSE, M. KIENITZ: Die Pyelonephritis.
Gg. Thieme-Verlag, Stuttgart 1966
31. KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN:
Lehrbuch der Pharmakologie
Gg. Thieme-Verlag, Stuttgart (1972)
32. LEBEK, G.:
Über die Entstehung mehrfachresistenter
Salmonellen.
Ein experimenteller Beitrag.
Zentralbl. Bakteriол. 188, 494 (1963)

33. LEBEK, G.:
Übertragung der Mehrfachresistenz gegen
Antibiotika und Chemotherapeutika von E.
coli auf andere Spezies gramnegativer
Bakterien. Experimenteller Beitrag.
Zentralbl. Bakteriologie. 189, 213 (1963)
34. LIPSKY, H.
Hospitalismus in der Urologie.
Med. Klin. 65, 1833 (1970)
35. MAURER, G.:
Ergebnisse einer mehrjährigen gezielten
Antibiotikaschaukeltherapie.
Langenbecks Arch. Chir. 304, 667 (1963)
36. MENGELE, K.:
Die signifikante Bakteriurie
Wien, med. Wschr. 3, 78 (1967)
37. MEYER-ROHN, J.:
Saprophytische und pathogene Bakterien der
Haut.
in: Hdb. der Haut- und Geschlechtskrank-
heiten.
Erg. Werk IV/1A
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1965
38. MONZON, O. T., E. M. ORY, H. L. DOBSON,
E. CARTER, E. M. YOW:
A comparison of bacterial counts of the
urine obtained by needle aspiration of the
bladder, catheterization and midstream-voided
methods.
New Engl. J. Med. 259, 264 (1958)

39. NAGEL, R.:
Infektionsfrequenz nach Katheterismus,
transurethralen und endovesikalen Ein-
griffen.
Verh. Dtsch. Ges. Urol. 20, 360 (1963)
40. NAUMANN, P.:
Antiseptik und Aseptik im Wandel der Zeit.
Med. Welt 13, 611 (1961)
41. O'SULLIVAN, D. J., M. G. FITZGERALD, M. J.
MEYWELL, J. H. MALINS:
Urinary tract infections, a comparative
study in diabetic and in general population.
Brit. Med. J. II, 786 (1961)
42. OTTO, H.:
Diabetes und Pyelonephritis.
in: H. LOSSE, M. KIENITZ: Die Pyelonephritis.
Gg. Thieme-Verlag, Stuttgart 1966
43. PARRISH, J. A.:
Urinary infection in diabetic outpatients.
Lancet II, 414 (1965)
44. PETRI, T.:
Urologische Eingriffe und Harninfektion
Inaugural-Dissertation München (1973)
45. PIRTKIEN, R., W. GIERE:
Computereinsatz in der Medizin
Gg. Thieme-Verlag Stuttgart 1971

46. PRAT, V.:
Die Infektionswege.
in: H. LOSSE, M. Kienitz: Die Pyelonephritis.
Gg. Thieme-Verlag, Stuttgart 1966
47. RHINDL, W.:
Der Harntraktinfekt und Bemerkungen
über seine Therapie
Prakt. Arzt 19, 633 (1965)
48. RHEM, R. A.:
Urinary tract infection following cyaroacopy.
J. Urol. 88, 301 (1962)
49. REUTTER, F., F. SCHMUTZIGER, E. WIESMANN:
Die Bedeutung der Blasenpunktion in der
Diagnostik von Harnwegsinfekten.
Helv. med. Acta 31, 478 (1964)
50. RINSCHKE, K.:
Die Bedeutung der Keimzahlbestimmung in
der Urologie.
Urologe 11, 12 (1972)
51. RITZERFELD, W.:
Resistenzlage der Erreger von Harnwegsinfektionen.
in: H. LOSSE, M. KIENITZ; Die Pyelonephritis.
Gg. Thieme-Verlag, Stuttgart 1966

52. RITZERFELD, W.:
Resistenzsituation von Pseudomonas- und
Protens-Stämmen.
Med. Welt 48, 1785 (1972)
53. SCHMIDT, W.:
Erreger von Harnwegsinfekten und deren
Empfindlichkeit gegen Antibiotika und
Chemotherapeutika.
Med. Welt 22, 1231 (1966)
54. SCHMIEDT, E.:
Hospitalismus in der Urologie.
Verh. Dtsch. Ges. Urol. 20, 326 (1963)
55. SCHMIEDT, E., A. HOFSTETTER:
Der infektiöse Hospitalismus in der Urologie
Mü. med. Wschr. 115, 257 (1973)
56. SCOTT, W. W.:
Blood stream infections in urology.
I. Urol. (Bultimore) 21, 527 (1929)
57. SMITH. O. H., ARMOUR, S. E.:
Zt. n. ZISCHKA-KONORSA
Lancet II, 15 (1966)
58. SÖKELAND, I.:
Zur Beurteilung der Behandlungsergebnisse
chronischer Harninfekte.
Verh. Dtsch. Ges. Urol 20, 364 (1963)

59. SPITZY, K. H.
Die Bedeutung der Keimresistenz in der
Urologie.
Verh. Dtsch. Ges. Urol. 20, 346 (1963)
60. STAMEY, T., T. E. GOVAN, I. PAIMER:
The loculization and treatment of urinary
tractinfections.
Medicine (Baltimore) 44, 737 (1962)
61. THIELER, H., W. WITZLEB, I. FÄRBER, D. Wachtel:
Die Bedeutung der suprapubischen Blasen-
punktion für die bakteriologische Diagnostik.
Wien Klin. Wschr. 84, 313 (1972)
62. THIEL, G., O. SPÜHLER:
Katheterinfekt und sogenannte infektiöse
(episomate) Resistenz.
Schweiz. Med. Wschr. 95, 1155 (1965)
63. TRUSS, F.:
Bakteriologisches Untersuchungsergebnis
und Antibiotikatherapie bei vermuteter
Harnwegsinfektion.
Med. Welt 21, 779, (1970)
64. VEJSLGAARD, R.:
Bacteriuria in patients with diabetes
mellitus.
in: Progress in Pyelonephritis.
Hrsg. von E. H. KASS, Davis, Philadelphia
1965.

65. WALTER, A. M., L. HEILMEYER:
Antibiotikafibel.
Gg. Thieme-Verlag, Stuttgart 1965
66. WEISSBACH, L., H. TÜMMERS, C. A. PRIMAVESI:
Keimspektrum und Erregerrestistenz bei
ambulanten und stationären urologischen
Patienten.
Z. Uol. Nephrol. 63, 763 (1970)
67. WEYRAUCH, H. M., B. J. BASSETT:
Ascending infection in an artificial
urinary tract.
Stanf. med. Bull. 9, 25 (1951)
68. ZISCHKA-KONORSA, W., P. HERMANEK, H. HASCHEK:
Katheterismus und Entwicklung von Resistenz
gegen Chemotherapeutika.
Wien, Med. Wochenschr. 118, 284 (1968)

G. Danksagung

Herrn Priv.Doiz.Dr.med. A.HOFSTETTER danke ich für die Überlassung des Themas und für die wertvolle Unterstützung bei der Abfassung der vorliegenden Arbeit, sowie Herrn Prof.Dr.med. E.SCHMIEDT für die Übernahme der Mitberichterstattung.

Ferner sei Herrn Dipl.Math.Dr. A.NEISS und Frau Med.Dok.Ass. U.HOFFMANN vom Institut für Medizinische Statistik, Dokumentation und Datenverarbeitung der Technischen Universität München für die statistische Beratung und Herrn D.OHNGEMACH für die Einführung in das Informationssystem ISIS gedankt.

H. Lebenslauf

Geboren am 8.5.1946 in München

Eltern: Franz Perneder, Verlagskaufmann

Dr. Erna Falkner von Sonnenburg, Zahnärztin

Reifeprüfung am Staatlichen Gymnasium

Fürstenfeldbruck (Sommer 1967)

Krankenpflegedienst an der 1. Chirurgischen

Abteilung des Schwabinger Krankenhauses

Studienbeginn zum WS 1967/68 an der Universität

Köln, dort Naturwissenschaftliche Vor-
prüfung nach dem zweiten Semester

Zum WS 1968/69 Wechsel nach München und

ärztliche Vorprüfung im SS 1970

Famulatur in der 2. Chirurgischen Abteilung

des Schwabinger Krankenhauses sowie

im Kreiskrankenhaus Krumbach in Schwaben

Medizinisches Staatsexamen an der Ludwig-Maximilians-

Universität in München im Dezember 1973

